

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B））

研究期間：2018～2022

課題番号：18KK0240

研究課題名（和文）国際医学物理ネットワークを軸とした放射線治療における先端技術の創出と普及

研究課題名（英文）Advancement and Global Distribution of Cutting-Edge Radiation Therapy Technology through the International Medical Physics Network

研究代表者

中村 光宏（Nakamura, Mitsuhiro）

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：30584255

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、これまでの研究活動を通じて培ってきた国際ネットワークを軸に国際医学物理共同研究開発の基盤を構築し、情報資源・人的資源を共有することで高精度放射線治療における普遍性の高い先端技術の創出と普及を目指すことである。研究機関を通じて、ブリュッセル自由大学、エアランゲン大学、バンクーバーがんセンター、ピーターマッカラムがんセンター、クラッタブリッジがんセンター、MDアンダーソンがんセンターなどに加え、国内15施設以上の協力を得て、放射線治療装置Vero用のリファレンスビームデータモデルの作成、非剛体位置合わせ精度検証用ファントムの開発と検証、IMRT線量検証監査システム開発を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国際ネットワークの構築や情報・人的資源の共有によって、高精度放射線治療における普遍的な先端技術の創出と普及が可能となる。これにより、放射線治療の精度や効果を向上させるための新規技術開発が推進される。さらに、国内外の研究機関や施設との協力により、異なる視点や専門知識を結集することができ、より総合的な研究成果が得られることも期待される。本研究成果は放射線治療の分野において重要な進歩をもたらすことが期待される。高精度放射線治療技術の普及により、がん患者の治療効果や生存率が向上する可能性がある。また、国内外の施設との連携や知識共有により、地域や国を超えた医療の質の向上に寄与すること期待される。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to establish a foundation for international collaborative research and development in medical physics based on the international network built through previous research activities. By sharing information and human resources, the goal is to create and disseminate universally applicable cutting-edge technologies for high-precision radiation therapy. Collaborations were established with various institutions, including the Free University of Brussels, Erlangen University, Vancouver Cancer Centre, Peter MacCallum Cancer Centre, Clatterbridge Cancer Centre, and MD Anderson Cancer Centre, as well as more than 15 domestic facilities. The study involved the creation of a reference beam data model for the Vero radiation therapy device, the development and verification of a phantom for deformable image registration, and the development of an IMRT dose verification and auditing system.

研究分野：医学物理学

キーワード：医学物理学 放射線治療 品質管理 国際標準化

1. 研究開始当初の背景

2人に1人が罹患し、そのうち3人に1人が死亡する「がん」は文字通りの国民病である。がんに対する治療法は大きく「外科治療」「放射線治療」「化学療法」に分類される。特に、放射線治療はここ数年での技術革新が目覚ましく、欧米先進国での放射線治療の利用率は約50%といわれている。我が国においても高齢化社会の到来や低侵襲性の観点から、放射線治療の需要はますます増加すると予想される。

放射線はがんに対して強力な殺細胞効果を有しているが、正常組織にも障害を引き起こすため、放射線を標的に集中させることが最大の課題となっている。近年では、この課題を克服するために、強度変調放射線治療 (IMRT: intensity-modulated radiotherapy) や回転型 IMRT である強度変調回転照射のほか、呼吸性移動を伴う病変に対しては呼吸同期照射や動体追尾照射などの高精度照射技術が臨床現場で普及しつつある。

上記の放射線治療技術は革新的であるものの、これらの技術をどのように普及させていくか、また放射線治療の品質をどのように保証するかという新たな問題点が浮上する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、これまでの研究活動を通じて築いた国際ネットワークを軸として、医学物理共同研究開発の基盤を構築することである。また、情報資源と人的資源を共有することで、高精度放射線治療における普遍的な先端技術を創出し、普及させることである。

具体的には、以下の3大研究開発項目に取り組んだ。

[A] 情報資源の相互利用基盤の構築

[B] コンピュータービジョンを用いた高精度放射線治療技術の開発

[C] 統一放射線治療品質保証法の開発

3. 研究の方法

本学の放射線治療に携わる若手研究者に加えて、JCOG 放射線治療グループ医学物理ワーキンググループ及び各国の放射線治療品質保証グループから組織された国際放射線治療品質保証グループの協力を得ながら研究を進めた。

[A] 情報資源の相互利用基盤の構築

<放射線治療装置 Vero 用のリファレンスビームデータモデルの作成>

Vero を所有しているブリュッセル自由大学、エアランゲン大学、都立駒込病院、京都桂病院から放射線治療計画装置 RayStation に登録されている Vero 用のビームデータモデルを取得した。

<モンテカルロ法による線量分布計算パラメータのチューニング>

放射線治療計画装置 RayStation ではモンテカルロ法 (以下、MC 法) による線量分布の計算が可能である。リファレンスビームモデルに対して MC 法を利用できるよう、パラメータをチューニングした。

<非商用放射線品質管理モンテカルロシミュレーションソフトの開発>

放射線治療装置 Vero で実現可能な Dynamic WaveArc (以下、DWA) 照射法専用の非商用放射線治療品質管理 MC シミュレーションソフトをバンクーバーがんセンターと共同で開発した。ここで DWA とは、非同一平面も含む多方向から波状軌跡で放射線を照射することで、線量集中性を向上させ周囲の正常組織への線量を限りなく低減することが可能な照射法のことを指す。

[B] コンピュータービジョンを用いた高精度放射線治療技術の開発

直交デジタル再構成 X 線画像上で標的輪郭を予測できる深層学習モデルを開発した。動体追尾照射 (4 回照射) を実施した肺癌患者 10 例を対象に当該モデルを生成し、動体追尾照射中に撮影した 8993 対の直交 kV-X 線透視画像を用いてその有用性を検討した。

[C] 統一放射線治療品質保証法の開発

<非剛体位置合わせ精度検証用ファントムの開発>

臓器を模した様々な形状のロッドを有する非剛体位置合わせ (DIR: Deformable image registration) 精度検証用ファントムを開発した。異なる CT 撮影装置を有する国内 17 施設、海外 2 施設に対してファントムの CT 撮影を依頼し、その CT 画像を回収した。次に、商用の DIR パッケージを

用いて標準的なパラメータで DIR を実行し、施設間の DIR 精度を評価した。さらに、DIR アルゴリズムや DIR パラメータの違いによって、施設間のばらつきがどのように変化するかを評価するため、複数の DIR パッケージ、複数の DIR パラメータを用いて DIR 精度のばらつきを解析した。さらに、海外の協力施設においても同様の解析を行い、国際的な観点から妥当性を評価した。また、DIR 精度検証用ファントムにガラス線量計を留置できるモジュールを作成し、変形による線量分布への影響を評価した。

< Radiomics 特徴量検証用ファントムの開発 >

医用画像における多種多様な Radiomics 特徴量を簡便に算出でき、かつ人体胸部を模擬した物理ファントムを開発した。ファントムは直径 1 cm、2 cm、3 cm の 8 種類の模擬腫瘍を備えた 35×20×20 cm の設計となっている。国内 8 施設が有する 15 台の治療機器に備わっているイメージング装置から三次元画像が取得した。そのうち、1 つの施設で 4 台の治療機器から取得された kV-CBCT 画像データを内部評価データセットとして使用し、画像特徴量の再現性を評価した。残りの画像データは、kV-CBCT、MV-CBCT および MV-CT であり、異なる 7 施設（11 台の治療機器）から提供されたもので、外部検証データセットとして使用した。模擬腫瘍内には、18 種類の 1 次画像特徴量、75 種類のテクスチャ画像特徴量、465 種類の Laplacian of Gaussian (LoG) フィルタベースの画像特徴量および 744 種類のウェーブレットフィルタベースの画像特徴量を含む、合計 1,302 種類の画像特徴量が抽出された。内部評価データセットを使用して画像特徴量の繰り返し性と再現性を評価するために、一致係数 (ICC) を計算した。その後、外部施設の画像特徴量の変動性を検証するために、変動係数 (COV) を計算した。ICC の絶対値が 0.85 を超えるか、もしくは COV が 5% 未満である場合に高い再現性を持つ画像特徴量であるとみなした。

< オファイスンタにおける照射位置精度検証用ファントムの開発 >

アイソセンタから離れた位置（オファイスンタ）における照射位置精度を評価するため 1 辺 18 cm の立方体の対角線上に病変を模擬した金属球を等間隔に 5 個配置した軽量ファントムを開発した。中央の金属球 (M3) をアイソセンタ位置に一致させると、その他 4 個の金属球 (M1, M2, M4, M5) はオファイスンタに位置するような配置となっている。まず、照射位置精度評価用ファントムの CT 画像を撮影した後、各金属球を中心とする照射野を形成した。治療室内レーザーの中心と金属球 (M3) が一致するようセットアップし、放射線治療装置から MV ビームを照射し、装置搭載の EPID にて画像を取得した。EPID に投影された照射野中心と金属球の位置座標の距離を位置誤差として算出した。初めに京都大学医学部附属病院にて 2 台の放射線治療装置 (TrueBeam STx 及び TrueBeam) を用いてそれぞれ 5 回測定し、オファイスンタにおける位置誤差の再現性を評価した。次に多施設の放射線治療装置においてファントムの有用性と位置誤差を評価するため国内 5 施設 (A, B, C, D, E) にファントムと測定手順書を送付し、測定データを in-house-software で解析した。施設 A, C, D, E は 1 台、施設 B は 2 台 (B1, B2) の計 6 台の放射線治療装置を評価した。

< IMRT 線量分布用の仮想監査システムの開発 >

JCOG 放射線治療グループ医学物理ワーキンググループでは、IMRT 線量分布用の仮想監査システムの開発を行っている。対象とする検出器は、フィルムとアレイ検出器 (ArcCHECK (Sun Nuclear Corporation, Melbourne, Florida, USA) および Delta4 (ScandiDos, Uppsala, Sweden)) である。本研究では、過去に取得したデータを用いて、仮想監査システムの実現可能性を調査した。フィルム検証では 29 施設から得た 46 枚のフィルム (32 枚はアキシャル面, 14 枚はコロナル面) を対象とした。測定された線量分布と計画された線量分布の間でグローバルガンマ解析を実施した。その際の条件は以下の通りである；基準：3%/3 mm (線量の分母は 2 Gy), しきい線量：30%, データセットのスケーリング：なし, 許容範囲：90%。さらに、9 施設からはアレイ検出器で測定した 21 のデータセットを取得した。5 施設では ArcCHECK を使用し、4 施設では Delta4 を使用した。グローバルガンマ解析の条件は以下の通りである；基準：3%/2 mm (線量の分母は最大計算線量), しきい線量：10%, 許容範囲：95%。フィルムのキャリブレーションとガンマ解析は、Python (バージョン 3.9.2) を使用して開発された社内ソフトウェアを用いて実施した。

4. 研究成果

[A] 情報資源の相互利用基盤の構築

< 放射線治療装置 Vero 用のリファレンスビームデータモデルの作成 >

各施設から収集した放射線治療装置 Vero 用のビームデータに数値処理を施し、リファレンスビームデータモデルを作成した。

< モンテカルロ法による線量分布計算パラメータのチューニング >

MC 法における不確かさを 0.1% としてビームモデリングを実施したところ、モデリングに 480 分要したが、実測値と非常によく一致した。次に、最終線量計算における不確かさを 0.5% として複数症例の線量分布を計算したところ、線量分布に含まれるモンテカルロ特有のノイズは目

立たず、いずれのプランにおいても計算時間は 100 秒以内であった。

< 非商用放射線治療品質管理モンテカルロシミュレーションソフトの開発 >

肝癌に対する DWA プラン 72 件に対して、MC 線量分布と商用治療計画（以下、TPS）線量分布を比較した。最大線量の 30% 以上の線量分布を対象に、最大線量に対する 3% の線量差（ $(MC \text{ 線量} - TPS \text{ 線量}) / TPS \text{ 最大線量}$ ）かつ線量分布同士の距離の閾値を 3 mm とした場合の三次元ガンマパス率の平均値は 98.5%（範囲：95.9 - 99.6%）であった。結果が得られるまでの計算時間も約 23 分と臨床使用可能な速度であった。

[B] コンピュータービジョンを用いた高精度放射線治療技術の開発

予測精度の指標は照射実績位置と腫瘍予測位置との差とし、データの 70% が 3 mm 程度、90% が 5 mm 程度になるよう、パラメータを調整した。また、照射回が進むにつれて誤差はわずかではあるが大きくなる傾向であることも分かった。これは腫瘍近傍に留置した金マーカーの位置がずれてくることに起因すると考察した。

[C] 統一放射線治療品質保証法の開発

< 非剛体位置合わせ精度検証用ファントムの開発 >

腫瘍と直腸を模擬したモジュールに対するダイス係数の平均値±標準偏差（SD）は、それぞれ 0.909 ± 0.088 （範囲：0.434 - 0.984）および 0.909 ± 0.048 （範囲：0.726 - 0.972）であった。腫瘍と直腸を模擬したモジュールに対するハウスドルフ距離の平均値±SD は、それぞれ 5.02 ± 3.32 （範囲：1.53 - 20.35）および 5.79 ± 3.47 （範囲：1.22 - 21.48）（mm）であった。ファントム全体に着目して DIR の精度を評価した 3 つのパターンでは、データの 61.9% が腫瘍と直腸を模擬したモジュールの両方でダイス係数が 0.8 以上であった。腫瘍と直腸を模擬したモジュールに着目して DIR の精度を評価した 2 つのパターンでは、すべてのデータが腫瘍と直腸を模擬したモジュールの両方でダイス係数が 0.8 以上であった。各施設に応じた臨床用撮影条件でファントムを撮影し、DIR を実行した。その結果、DIR の性能には大きな幅があることがわかり、DIR プロセスを最適化することの重要性を明らかにした。

また、DIR 精度検証用ファントムにガラス線量計を留置できるモジュールを用いて、DIR によって集積した計算線量と実測線量を比較したところ、線量誤差の平均値±SD は模擬標的においては $0.99 \pm 0.52\%$ 、模擬直腸においては $2.88 \pm 1.44\%$ であった。また、線量誤差と位置合わせ誤差との相関性を評価したところ、相関係数は模擬標的で 0.77、模擬直腸で 0.90 であった。

< Radiomics 特徴量検証用ファントムの開発 >

内部評価では ICC 解析により、高い再現性を持つ画像特徴量の割合の中央値は 95.2% であった。ICC 解析により、管電流、再構成アルゴリズム、治療機器ごとに高い再現性を持つ画像特徴量の割合は、中央値でそれぞれ 20.8%、29.2% および 33.3% 減少した。外部検証では、COV 解析により、再現性のある画像特徴量の割合は中央値で 31.5% であった。合計 16 種類の画像特徴量（9 種類の LoG フィルタベースの画像特徴量と 7 種類のウェーブレットフィルタベースの画像特徴量）が高い再現性を持つことが分かった。最も頻度の高い特徴はグレーレベルランレングス行列であり、8 種類の画像特徴量が含まれており、次にグレーレベル依存行列（7 種類の画像特徴量）およびグレーレベル共起行列（1 種類の画像特徴量）が続いた。

< オフアイソセンタにおける照射位置精度検証用ファントムの開発 >

京都大学医学部附属病院における再現性評価では、位置誤差の標準偏差の最大値は TrueBeam STx で 0.38 mm、TrueBeam で 0.33 mm であった。多施設での評価結果について施設 A、B1、B2、C、D、E における位置誤差の最大値はそれぞれ 1.14、1.16、0.99、1.12、0.98、1.24 mm であった。各施設での測定は 20 分以内で完了した。本ファントムを用いた再現性は良好であった。また、ファントムの有用性評価及び照射位置精度評価のために行った多施設測定では、アイソセンタにおける位置誤差はすべて 1 mm 以内に収まっていた。

< IMRT 線量分布用の仮想監査システムの開発 >

フィルム評価およびアレイ評価におけるガンマパス率の平均値±SD は、それぞれ $99.4 \pm 1.5\%$ （範囲：92.8 - 100%）および $99.2 \pm 1.0\%$ （範囲：97.0 - 100%）であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Noriyuki Kadoya, Siwaporn Sakulsingharoj, Tomas Kron, Adam Yao, Nicholas Hardcastle, Alanah Bergman, Hiroyuki Okamoto, Nobutaka Mukumoto, Yujiro Nakajima, Keiichi Jingu, Mitsuhiro Nakamura	4. 巻 22
2. 論文標題 Development of a physical geometric phantom for deformable image registration credentialing of radiotherapy centers for a clinical trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Appl Clin Med Phys	6. 最初と最後の頁 255-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.13319	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Rostamzadeh Maryam, Ishihara Yoshitomo, Nakamura Mitsuhiro, Popescu Antoniu, Mestrovic Ante, Gete Ermias, Fedrigo Roberto, Bergman Alanah	4. 巻 21
2. 論文標題 Monte Carlo simulation of 6 MV dynamic wave VMAT deliveries by Vero4DRT linear accelerator using EGSnrc moving sources	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Appl Clin Med Phys	6. 最初と最後の頁 206-218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.13090	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Siwaporn Sakulsingharoj, Noriyuki Kadoya, Shohei Tanaka, Erika Segawa, Kiyokazu Sato, Mitsuhiro Nakamura, Keiichi Jingu	4. 巻 e13890
2. 論文標題 Dosimetric impact of deformable image registration using radiophotoluminescent glass dosimeters with a physical geometric phantom	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Appl Clin Med Phys	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.13890	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tomohiro Ono, Takahisa Kido, Mitsuhiro Nakamura, Hiraku Iramina, Ryo Kakino, Takashi Mizowaki	4. 巻 e13844
2. 論文標題 Automatic measurement of beam positioning accuracy at off isocenter positions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Appl Clin Med Phys	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.13844	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mitsuhiro Nakamura, Dejun Zhou, Toshiyuki Minemura, Satoshi Kito, Hiroyuki Okamoto, Naoki Tohyama, Masahiko Kurooka, Yu Kumazaki, Masayori Ishikawa, Catharine H Clark, Elizabeth Miles, Joerg Lehmann, Nicolaus Andratschke, Stephen Kry, Satoshi Ishikura, Takashi Mizowaki, Teiji Nishio	4. 巻 e14040
2. 論文標題 A virtual audit system for intensity-modulated radiation therapy credentialing in Japan Clinical Oncology Group clinical trials: A pilot study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Appl Clin Med Phys	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.14040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Takahisa Kido, Mitsuhiro Nakamura, Tomohiro Ono, Hiraku Iramina, Ryo Kakino, Takashi Mizowaki
2. 発表標題 Effect of couch rotation on positional errors at off-isocenter positions
3. 学会等名 The 9th Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physic (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Erika Segawa, Noriyuki Kadoya, Tomoya Ishida, Siwaporn Sakulsingharoj, Shohei Tanaka, Suguru Dobashi, Ken Takeda, Keiichi Jingu, Mitsuhiro Nakamura
2. 発表標題 Evaluation of CBCT to CT deformable image registration accuracy using a geometric physical phantom
3. 学会等名 The 9th Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physic (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角谷 倫之, 細谷 祐里, 根本 光, 田中 祥平, 松田 匠平, 武田 賢, 土橋 卓, 神宮 啓一, 中村 光宏
2. 発表標題 DIRソフトウェアのEnd to end試験用物理ファントムの開発
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会 第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細谷 祐里, 角谷 倫之, 根本 光, 田中 祥平, 松田 匠平, 武田 賢, 土橋 卓, 神宮 啓一, 中村 光宏
2. 発表標題 DIR end-to-end 物理ファントムの 臨床的有効性の検討
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会 第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢後希阜, 角谷倫之, Siwaporn Sakulsingharoj, 星野大地, 佐藤清和, 勝田義之, 田中祥平, 新井一弘, 中村光宏, 神宮啓一
2. 発表標題 商用非剛体レジストレーション検証用物理ファントムを用いた位置照合精度評価
3. 学会等名 第35回日本放射線腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 非剛体画像レジストレーション調整支援装置、非剛体画像レジストレーション調整支援方法及びプログラム	発明者 角谷 倫之, 中村 光宏	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-209949	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	丹羽 恵 (宇藤恵) (Niwa Megumi) (20826028)	京都大学・医学研究科・特定病院助教 (14301)	
研究分担者	椋本 宜学 (Mukumoto Nobutaka) (50736618)	大阪公立大学・大学院医学研究科・病院講師 (24405)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	溝脇 尚志 (Mizowaki Takashi) (90314210)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	小野 智博 (Ono Tomohiro) (90782657)	京都大学・医学研究科・特定助教 (14301)	
研究分担者	角谷 倫之 (Kadoya Noriyuki) (20604961)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
カナダ	Vancouver Cancer Center			
英国	Clatterbridge Cancer Center	Royal Surrey NHS Foundation Trust	University College London Hospital	他1機関
オーストラリア	Peter MacCallum Cancer Center	Calvary Mater Hospital	University of Newcastle	他1機関
ベルギー	Free University of Brussels			
ドイツ	Erlangen University			
米国	MD Anderson Cancer Center			
スイス	University of Zurich			